

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НА ЭТАПАХ ЕЕ ФИБРОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ПАНКРЕАТИТЕ****ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»****(г. Днепропетровск)**

Данная работа является фрагментом НИР «Вивчити механізми розвитку фібротичних процесів при хронічному панкреатиті та удосконалити технології їх хірургічної корекції (клініко-експериментальне дослідження)», № гос. регистрации 0111U001065.

Вступление. За последнее десятилетие показатели распространенности болезней поджелудочной железы (ПЖ), в частности, хронического панкреатита (ХП), в Украине значительно увеличились, а его удельный вес в структуре болезней органов пищеварения (10,5%) определяет клиническую и социальную значимость. Смертность и инвалидизация от ХП в Украине (в структуре гастроэнтерологических заболеваний) занимает второе место после цирроза печени. При рецидивирующем течении ХП в 30% случаев развиваются ранние осложнения, летальность которых достигает 5,1% [2].

Лечебный эффект после выполнения операций на ПЖ при осложненных формах ХП приводит к восстановлению работоспособности меньше, чем у 33% больных [2,8].

После первичного установления диагноза ХП, на протяжении первых 10 лет смертность оперированных больных составляет до 20-30%, а более 20 лет – до 30-50%. Риск трансформации ХП в рак при 20-летнем анамнезе увеличивается в 5 раз [3,8,11].

ХП протекает фазово, с чередованием периодов обострений, которые сопровождаются патологическими изменениями ткани ПЖ и периодов ремиссий (относительного благополучия). В связи с повторяющимися обострениями, которые приводят к гибели органа, уменьшается объем функционирующей паренхимы, происходит замещение погибших участков ПЖ фиброзной тканью. По мере прогрессирования воспалительно-дегенеративных изменений, фиброза паренхимы ПЖ, облитерации протоковой системы, клинически появляются симптомы экзокринной недостаточности ПЖ. При длительном течении ХП, наряду с панкреатической внешнесекреторной недостаточностью, нарушается функция и островкового аппарата [3,18].

Определение взаимоотношений между процессами фиброзной трансформации и морфофункциональными изменениями ПЖ при ХП является основным моментом в понимании механизмов возникновения осложнений заболевания, которые необходимо учитывать при выборе срока и метода хирургического лечения ХП [13,14,16].

Цель исследования – изучить в клинике морфофункциональное состояние поджелудочной железы на этапах ее фиброзной трансформации при хроническом панкреатите.

Объект и методы исследования. Основой данного исследования послужил анализ морфологических и биохимических показателей в зависимости от степени фиброзной трансформации ПЖ у 66 оперированных пациентов с осложнениями ХП. Среди обследованных мужчин было 58 (87,8%), а женщин – 8 (12,2%), возраст которых был от 26 до 70 лет, в среднем (45,6 ± 1,62) лет.

Для морфологического исследования биоптаты ПЖ, полученные во время операции с головки, тела и хвостовой части органа, фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори в модификации Слинченко и изучали с помощью микроскопа XSP-139TP, фотографировали фотоаппаратом Canon A 630 (Japan).

Для проведения компьютерной морфометрии микропрепараты ПЖ фотографировали и осуществляли измерения с помощью Image J 1.45S (разработана в «National Institutes of Health», U. S. A.).

Лимфоплазмозитарную инфильтрацию, перинеуральную инфильтрацию, жировую дистрофию и лимфоидные фолликулы характеризовали по качественным показателям: 0 – отсутствует; 1 – присутствует.

Этапы фиброзной трансформации ПЖ определяли по степени фиброза органа согласно классификации M. Stolte [19].

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по концентрации в сыворотке крови вторичного продукта липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) [10]. Состояние системы антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) [15] и каталазы (КА) [10] в гемолизате эритроцитов. В сыворотке крови измеряли содержание циркулирующего церулоплазмينا (ЦП) по модифицированному методу Ревина [4]. Степень эндогенной интоксикации определяли по содержанию молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови [9].

Процессы фиброза оценивали по содержанию оксипролина свободного (ОПс) и оксипролина

Соотношение объемных долей структурных элементов ПЖ в зависимости от степени фиброзной трансформации при ХП, (%)

Степень фиброза ПЖ	Фиброзная ткань / общая площадь (M±m)	Жировая ткань / общая площадь (M±m)	Экзокринная ткань / общая площадь (M±m)	Эндокринная ткань / общая площадь (M±m)
I степень фиброза (n = 6)	11,18±4,1	0	85,23±6,59	3,02±1,46
II степень фиброза (n = 10)	29,97±2,95	0,68	63,33±4,57	2,54±0,57
III степень фиброза (n = 14)	68,36±2,14	6,25±4,84	25,98±2,08	1,41±0,35
IV степень фиброза (n = 36)	77,69±4,53	17,63±4,54	2,36±0,64	1,39±0,34
p	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

белковосвязанного (ОПб/св) [12], гиалуроновой кислоты (ГК) [17] и гексозаминов (ГА) [1] в сыворотке крови. Про активацию воспалительного процесса у больных свидетельствовало изменение уровня серомукоидов (СМ) в сыворотке крови [1].

Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ в сыворотке крови определяли активность панкреатических энзимов: α-амилазы набором фирмы «Филисит-диагностика», липазы – по методу Логинова [7], трипсина – по Эрлангеру в модификации Шатерникова [4]. Процессы холестаза оценивали путем определения в сыворотке крови содержания желчных кислот (ЖК) (по Фрошу) [4],

патологического Х-липопротеина (Х-ЛП) по Wehr [1] и активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (набор фирмы «Филисит-диагностика»). Концентрацию гликозилированного гемоглобина (GHb) определяли с помощью набора фирмы «Lachema».

Сопоставление морфологических данных с биохимическими показателями выполнено у 54 (81,8%) больных.

Все исходные данные для оптимизации математической обработки вводились в базу данных, построенную с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики, реализованными стандартным пакетом прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Для статистического анализа данных использовали дескриптивную статистику; сравнение средних значений переменных осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA. Разница считалась достоверной, если достигнутый уровень значимости (p) был ниже 0,05. Корреляционный анализ выполняли по Пирсону и Спирмену (в зависимости от того, в каких шкалах выражены данные) [6].

Результаты исследований и их обсуждение. При морфологическом исследовании биоптатов

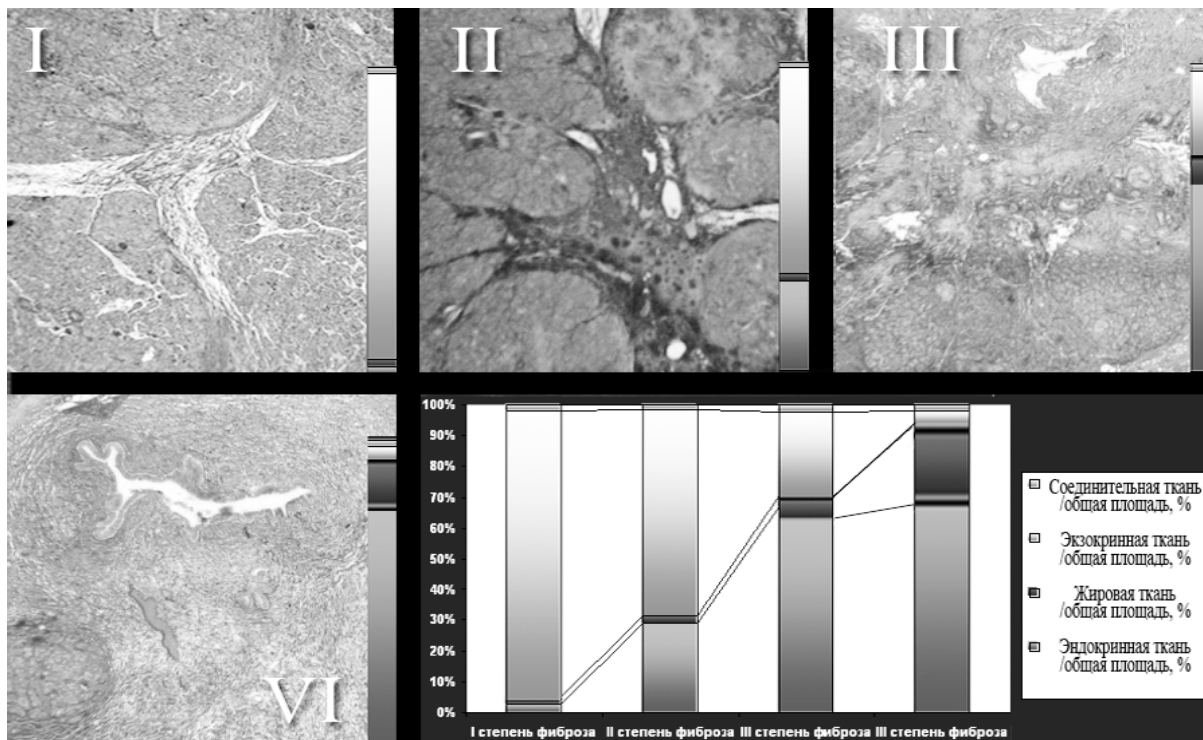


Рис. 1. Объемная доля структурных элементов ПЖ в зависимости от степени фиброзной трансформации по M. Stolte при ХП.

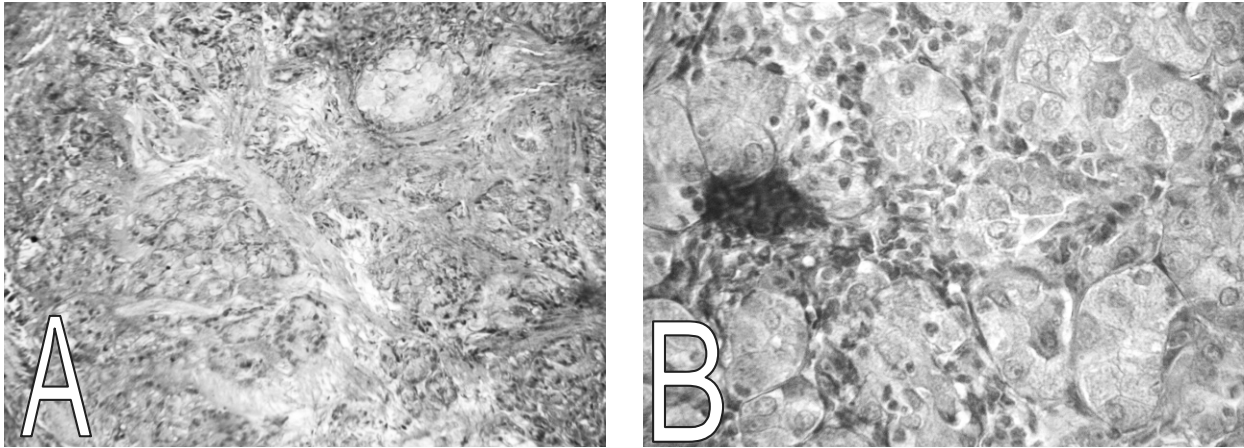


Рис. 2. Структурные особенности ткани ПЖ на ранних стадиях ее фиброзной трансформации при ХП:

А. II степень фиброза. Умеренный атрофически-фиброзный панкреатит, сегментарный фиброз. Атрофия ацинарной части железы. Окраска по Маллори-Слинченко. X100;

В. I степень фиброза. Тяжи соединительной ткани, инфильтрированные клетками воспаления, проникают в долики поджелудочной железы. Окраска по Маллори в мод. Слинченко. X200.

ПЖ диагностированы: I степень фиброза (легкий фиброз преимущественно перилобулярный) выявлена у 6 (9,1%) пациентов; II степень фиброза (умеренный фиброз – фиброз проникает в долики ПЖ) – у 10 (15,2%) пациентов; III степень фиброза (высокая степень фиброза – зоны интралобулярного фиброза, сливаясь формируют широкие поля фиброзной ткани) – у 14 пациентов (21,2%), IV степень фиброза (полный фиброз – выраженная фиброзная реконструкция ПЖ с тотальной и субтотальной деструкцией экзокринной паренхимы) – у 36 (54,5%) пациентов.

Данные компьютерной морфометрии микропрепаратов ПЖ, при которой изучались изменения ее структурных элементов, характерные для фиброзной трансформации при ХП представлены в **таблице 1**.

По мере прогрессирования фиброза ПЖ при ХП уменьшалась объемная доля экзокринной ткани, формирование фиброзной ткани начиналось от протоков, с постепенным охватыванием перилобулярного пространства и проникновением внутрь долек. Многофакторный корреляционный анализ изучаемых показателей подтвердил наличие сильной обратной взаимосвязи между степенью фиброза по M. Stolte и объемной долей ацинарной ткани ($r = -0,83$; $p < 0,05$), а также прямой связи меньшей силы между степенью фиброза ПЖ и долей ее фиброзной ткани ($r = 0,71$; $p < 0,05$). При этом, на поздних стадиях развития фиброза ПЖ (III и IV по M. Stolte) наблюдалось достоверное увеличение объемной доли жировой ткани, а общая доля жировой и фиброзной ткани показала еще более сильную связь со степенью фиброза по M. Stolte ($r = 0,84$; $p < 0,05$) (**рис. 1**).

Ранние стадии фиброза ПЖ (I-II по M. Stolte) характеризовались незначительной атрофией ацинарной ткани, без видимых изменений протоковой системы и островков Лангерганса, лимфо-плазматической инфильтрацией от средней до умеренной, которая была представлена лимфоцитами,

плазматическими клетками, редкими макрофагами (**рис. 2В**). В единичном случае при II степени фиброза ПЖ отмечалось несколько небольших очагов крупнокапельной жировой дистрофии. Дальнейший рост фиброзной ткани продолжался от перидуктальной области, с постепенным заполнением междолькового пространства и проникновением внутрь долек. По мере прогрессирования фибропластических изменений объемная доля экзокринной ткани уменьшалась, в том числе за счет активации апоптоза (**рис. 2А**).

На поздних стадиях фиброзной трансформации ПЖ (III-IV по M. Stolte) ацинарная ткань резко сокращалась в своей массе и теряла строгое дольковое строение. Фиброзная ткань окружала группы ацинусов и протоков, разрасталась на месте разрушенных долек. По сравнению с начальными стадиями, частота обнаружения апоптотически измененных ацинарных клеток и апоптотических телец была значительно повышена (**рис. 3, А**). В некоторых случаях замещение долек, помимо фиброзной ткани, происходило за счет жировой дистрофии (**рис. 3, В**). В строме ПЖ формировались лимфоидные фолликулы (**рис. 3, С**).

Признаки периневральной инфильтрации были обнаружены в 11,1% случаев уже при II степени фиброзной трансформации ПЖ, при этом, наблюдались очаговые скопления нейтрофильных лейкоцитов (активное воспаление). Наиболее часто признаки периневральной инфильтрации отмечались при III (35,71%) и IV (18,6%) степенях фиброза, при этом периневральная инфильтрация при III степени фиброза была представлена преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками (неактивное воспаление), а при IV степени фиброза – разрастающейся соединительной тканью (**рис. 3, D**).

Эпизоды мелко- и крупноочаговой жировой дистрофии достоверно чаще наблюдались при IV степени фиброза (66,7% случаев), при этом в 18,7% общая площадь жировой ткани превышала площадь

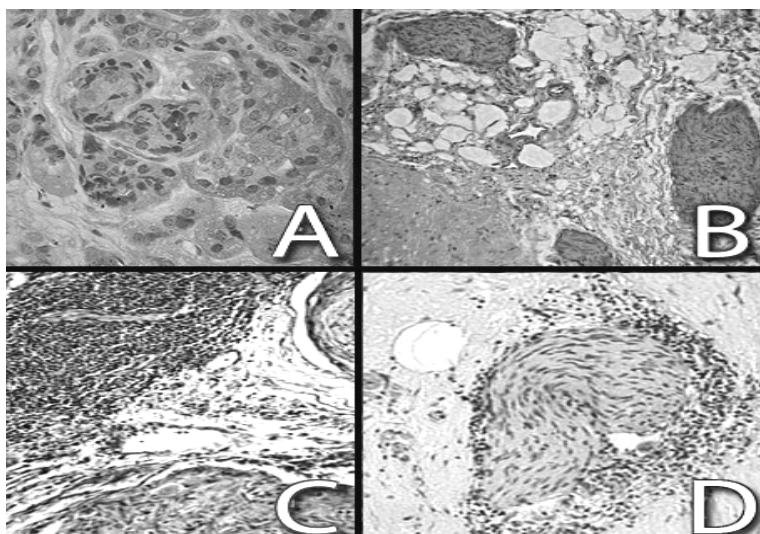


Рис. 3. Структурные особенности ткани ПЖ на поздних стадиях ее фиброзной трансформации при ХП:

А. Фиброз ПЖ III степени. Апоптотические тельца среди остатков дольки. Окраска гематоксилином и эозином. X200;
 В. Фиброз ПЖ III степени. Жировая дистрофия. Окраска гематоксилином и эозином. X100;
 С. Фиброз ПЖ IV степени. Лимфоидный фолликул на фоне фиброзной ткани. Окраска по Маллори в модификации Слинченко. X100;
 Д. Фиброз ПЖ III степени. Периневральная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Окраска гематоксилином и эозином. X200.

фиброзной, а полная жировая трансформация ПЖ наблюдалась в 7,6% случаев.

Лимфоидные фолликулы чаще встречались на фоне фиброзной трансформации IV степени, однако статистический анализ не выявил достоверной связи между этим признаком и степенью развития фиброза или атрофии ацинарной ткани. Корреляционный анализ структурных изменений ПЖ, сопутствующих фиброзу, не выявил связи фиброзной трансформации с наличием диффузной или периневральной инфильтрации. Обнаружена прямая связь средней силы ($r=0,591$; $p=0,001$) между диффузной и периневральной инфильтрацией.

При многофакторном корреляционном анализе изучаемых показателей было зафиксировано наличие обратной связи между развитием жировой дистрофии и площадью ацинарной ткани ($r=-0,48$; $p=0,002$), а также между развитием жировой дистрофии и диффузной инфильтрацией ПЖ ($r=-0,44$; $p=0,01$).

Таблица 2

Биохимические показатели крови у пациентов с осложненным ХП при различной степени фиброзной трансформации ПЖ (M ± m)

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа (n=20)	I степень фиброза (n=6)	II степень фиброза (n=8)	III степень фиброза (n=11)	IV степень фиброза (n=29)
МДА, нмоль/мл	2,07±0,13	2,54±0,18*	2,62±0,36	3,02±0,36*	3,46±0,37***
СОД, у. е.	30,3±1,22	65,5±9,87**	50,14±11,95	29,55±5,87·	36,68±3,77·
КА, мкмоль/мин·мгHb	1149,6±49,3	1196,78±75,80	1093,15±77,82	1083,32±108,03	1150,81±39,22
ЦП, мг/мл	308,08±8,79	494,96±29,61***	446,25±34,14***	416,79±34,86**	405,62±13,84***
МСМ, мг/л	445,6±18,2	578,13±79,68	654,69±52,07***	652,50±77,21*	742,03±38,94***
СМ, г/л	0,29±0,025	0,756±0,035***	0,673±0,028***	0,627±0,034***	0,586±0,032***#
α-Амилаза, мг/с·л	6,10±0,37	6,93±1,29	19,82±6,66*	13,25±4,28	12,34±2,12**
Липаза, нмоль/с·л	1,07±0,05	1,21±0,16	1,69±0,14***	1,53±0,27	1,44±0,08***
Трипсин, мкмоль/мл·мин	2,50±0,35	7,42±0,68***	8,49±0,49***	7,64±1,35***	7,61±1,0***
ОПб/св, мкмоль/л	136,04±4,30	159,15±18,34	165,03±8,54**	171,03±9,07**	187,68±8,33***
ОПс, мкмоль/л	10,90±2,10	9,82±0,82	9,09±0,73	8,47±1,14	6,56±0,62**
ГА, г/л	5,04±0,19	5,42±0,47	6,31±0,59	6,51±0,44**	6,57±0,28***
ГК, г/л	0,76±0,12	0,87±0,18	1,10±0,07*	1,42±0,15**	1,71±0,16***###
ЖК, ммоль/л	0,144±0,027	0,138±0,013	0,169±0,022	0,181±0,014	0,204±0,012***
Х-ЛП, од/мл	2,75±0,28	2,28±0,50	3,36±0,32	3,99±0,74	4,85±0,72***
ГГТП, мккат/л	0,82±0,025	1,17±0,91	1,95±0,73	2,63±0,88*	3,21±1,30
GHb, мкмольфру/гHb	5,25±0,19	4,43±0,49	5,61±1,18	5,97±0,90	7,17±0,78**

Примечание: 1. * – $p < 0,05$ – вероятность отличий между контролем и группами пациентов с различной степенью фиброза; 2. ** – $p < 0,01$ – вероятность отличий между контролем и группами пациентов с различной степенью фиброза; 3. *** – $p < 0,001$ – вероятность отличий между контролем и группами пациентов с различной степенью фиброза; 4. · – $p < 0,05$ – вероятность отличий между группами пациентов с I и IV степенью фиброза; 5. ·· – $p < 0,01$ – вероятность отличий между группами пациентов с I и III, I и IV степенью фиброза; 6. ··· – $p < 0,001$ – вероятность отличий между группами пациентов с I и IV степенью фиброза; 7. # – $p < 0,05$ – вероятность отличий между группами пациентов со II и IV степенью фиброза; 8. ### – $p < 0,001$ – вероятность отличий между группами пациентов со II и IV степенью фиброза.

В сыворотке крови реакция инициации ПОЛ осуществлялась путем взаимодействия активных форм кислорода с полиненасыщенными жирными кислотами гидрофобной части мембран. Доказано накопление токсических концентраций вторичных продуктов ПОЛ (МДА) в паренхиме ПЖ и крови больных панкреатитом. Полученные данные (**табл. 2**) указывали на то, что деструктивный процесс в органе сопровождался постепенным ростом в плазме крови концентрации МДА с максимальным значением при III и IV степенях фиброза – увеличение в 1,5 ($p < 0,05$) и в 1,7 раз ($p < 0,001$) соответственно относительно контроля. Содержание продуктов липопероксидации при IV степени фиброзной трансформации ПЖ было выше в 1,4 раза ($p < 0,05$), чем при I степени.

Своеобразным буфером является многокомпонентная, саморегулирующаяся система АОЗ, которая предупреждает окислительную деструкцию белков, ДНК и переход ПОЛ из физиологического состояния в патологическое. Первую линию ферментативной АОЗ обеспечивает СОД, которая восстанавливает супероксидный анион-радикал до пероксида водорода. На второй линии действует КА, которая способна восстанавливать пероксид водорода и органические гидропероксиды свободных жирных кислот, нуклеотидов, нуклеиновых кислот и, возможно, белков. Активность СОД, энзима системы АОЗ с субстратной индукцией, повышалась в 2,2 ($p < 0,01$) и 1,7 раза ($p < 0,01$) при I и II степенях фиброзной трансформации ПЖ соответственно относительно контроля (**табл. 2**). При III и IV степенях – активность этого энзима находилась в пределах нормы, но была при этом в 2,2 ($p < 0,01$) и в 1,8 раз ($p < 0,01$) ниже, чем при I степени.

При I и II степени фиброза ПЖ, на фоне роста активности СОД наблюдалось снижение суммарного содержания нитритов/нитратов в сыворотке крови в 1,8 раза ($p < 0,01$) и в 2,6 раза соответственно. Это свидетельствовало о способности данного энзима конкурировать с оксидом азота за связывание супероксидного анион-радикала. В дальнейшем концентрация нитритов/нитратов увеличивалась, не достигая показателя нормы. Активность КА оставалась в пределах нормы (**табл. 2**).

Во всех группах был установлен достоверный рост концентрации белка острой фазы – ЦП. Его содержание максимально увеличилось по сравнению с контролем в 1,6 раз ($p < 0,001$) при I степени фиброзной трансформации (**табл. 2**) и было в 1,2 раза ($p < 0,01$) выше, чем при IV степени.

Увеличение концентрации МСМ в 1,5 раза при II и III степени фиброза, в 1,7 раза ($p < 0,001$) при IV степени по сравнению с контролем, свидетельствовало об усилении процессов эндогенной интоксикации в организме этих больных (**табл. 2**).

Повышение концентрации СМ в 2,6 раза ($p < 0,001$) при I степени фиброзной трансформации свидетельствовало об активности воспалительного процесса (**табл. 2**). По мере развития фиброзной трансформации ПЖ, содержание СМ постепенно снижалось и при IV степени фиброзной

трансформации было в 1,3 раза ниже, чем при I степени ($p < 0,001$).

Фиброзные изменения ПЖ при ХП можно рассматривать как состояние, возникающее в результате нарушения баланса между процессами синтеза и распада компонентов внеклеточного матрикса с преобладанием процессов фиброгенеза. Так, активация процессов организации соединительной ткани наблюдалась при II – IV степенях фиброзной трансформации ПЖ, при которых концентрация ОПб/св постепенно повышалась по сравнению с контролем в 1,2 ($p < 0,01$), в 1,3 ($p < 0,01$) и в 1,4 раза ($p < 0,001$) соответственно. О нарушении катаболизма коллагена при IV степени фиброза свидетельствовало снижение концентрации ОПс в 1,7 раз ($p < 0,05$) относительно контроля и в 1,5 раз ($p < 0,01$) в сравнении с I степенью фиброза ПЖ.

Повышение содержания ГА в крови свидетельствовало об усилении распада углеводно-белковых компонентов соединительной ткани, поскольку они входят в состав как протеогликанов, так и гликопротеинов. Увеличение содержания ГА является фактором, характеризующим воспаление. Длительный воспалительный процесс в ткани ПЖ вызывает ее деструкцию. Ведущую роль в деструкции ткани ПЖ играют протеолитические энзимы полиморфноядерных лейкоцитов, под действием которых происходит распад макромолекулярных комплексов, содержащих ГА. Они являются индукторами фиброза, поэтому, увеличение их содержания в крови опережает изменения других показателей, характеризующих функциональное состояние соединительной ткани. Так, содержание ГА в крови при III и IV степени фиброзной трансформации ПЖ увеличилось по сравнению с контролем в 1,3 раза ($p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно) (**табл. 2**). Концентрация ГА при IV степени фиброза была в 1,2 раза выше ($p < 0,05$), чем при I.

Нарушение обмена гликозаминогликанов и гликопротеинов соединительной ткани является первичным в патологическом процессе. Коллаген вовлекается вторично вследствие изменений состава и свойств биополимеров, участвующих в его синтезе и в фиброгенезе.

Известно, что накопление гликозаминогликанов, в том числе ГК, происходит там, где биосинтез коллагена активный [5]. Так, концентрация ГК увеличивалась: при II степени фиброзной трансформации ПЖ в 1,4 раза ($p < 0,05$), при III – в 1,9 раз ($p < 0,01$), а при IV – в 2,3 раза ($p < 0,001$) относительно контроля (**табл. 2**). По сравнению с I и II степенями фиброзной трансформации ПЖ содержание ГК при IV степени было в 2,0 ($p < 0,001$) и 1,6 раза ($p < 0,001$) выше соответственно относительно контроля.

Активность α -амилазы в сыворотке крови, свидетельствующая об остром процессе или обострении ХП, максимально увеличивалась в 3,2 раза ($p < 0,05$) при II степени фиброзной трансформации ПЖ (**табл. 2**), а далее наблюдалось ее постепенное снижение и при IV степени фиброза оставалась повышенной в сравнении с контролем в 2,0 ($p < 0,01$) и в 1,8 раз ($p < 0,05$) – в сравнении с I степенью.

Активність ліпази змінювалась аналогічно: максимально збільшилась в 1,6 раз ($p < 0,001$) при II ступені, а далі знижувалась, але залишалась підвищеною в 1,4 рази – при III ступені і в 1,3 рази ($p < 0,001$) – при IV ступені фіброзу ПЖ порівняно з контролем. Трипсин є оптимальним маркером для діагностики патології ПЖ, так як він специфічний для цього органу. Його активність була максимально збільшена в 3,4 рази ($p < 0,001$) при II ступені фіброзної трансформації, а далі знижувалась, але залишалась підвищеною в 3 рази ($p < 0,001$) при I, III і IV ступенях відповідно.

При аналізі вмісту ЖК, Х-ЛП і ГГТП достовірних змін в I, II, III ступенях фіброзної трансформації ПЖ не спостерігалося. При IV ступені фіброзу збільшувались концентрації ЖК в 2,3 рази ($p < 0,001$), Х-ЛП – в 1,4 рази ($p < 0,05$), ГГТП – в 3,9 рази ($p > 0,05$) порівняно з групою контролю (табл. 2); в 1,5 ($p < 0,001$), в 2,1 ($p < 0,001$) і в 2,7 рази ($p < 0,001$) порівняно з I ступенем фіброзу.

О порушенні вуглеводного обміну у пацієнтів з IV ступенем фіброзної трансформації ПЖ свідечувало збільшення концентрації ГНв 1,4 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою (табл. 2) і в 1,6 рази ($p < 0,01$) порівняно з I ступенем фіброзу.

Кореляційний аналіз змін біохімічних показувачів в сировотці крові в залежності від наростання ступеня фіброзної трансформації ПЖ показав зниження в крові концентрації ОПс ($r = -0,580$, $p = 0,05$), що говорить про зниженню розпаду колагену; збільшення вмісту маркерів холестази – ЖК ($r = 0,547$, $p = 0,05$) і Х-ЛП ($r = -0,578$, $p = 0,05$); зниження активності запального процесу в ПЖ, про що свідчить зворотна зв'язок з ЦП ($r = -0,494$, $p = 0,01$) і СМ ($r = -0,762$, $p = 0,01$); з прогресуванням фіброзної трансформації ПЖ відбувається порушення вуглеводного обміну – пряма кореляційна зв'язок з ГНв ($r = 0,496$, $p = 0,05$).

Висновки.

1. По даним комп'ютерної морфометрії встановлено, що фіброзна трансформація ПЖ при ХП супроводжується поступовим збільшенням площі фіброзної тканини і зменшенням площі екзокринної тканини: при I ступені фіброзу ПЖ об'ємна частка ацинарної тканини становила $(85,23 \pm 6,59)\%$ від загальної площі, ендокринної – $(3,02 \pm 1,46)\%$, зв'язуючої – $(11,18 \pm 4,1)\%$, жирової тканини не було; при II – ацинарна тканина становила $(63,33 \pm 4,57)\%$, ендокринна – $(2,54 \pm 0,57)\%$, зв'язуюча – $(29,97 \pm 2,95)\%$,

жирової – $(0,68)\%$; при III – ацинарна тканина становила $(25,98 \pm 2,08)\%$, ендокринна – $(1,41 \pm 0,35)\%$, зв'язуюча – $(68,36 \pm 2,14)\%$, жирової – $(6,25 \pm 4,84)\%$; при IV – частка ацинарної тканини становила $(2,36 \pm 0,64)\%$, ендокринної – $(1,39 \pm 0,34)\%$, зв'язуючої – $(77,69 \pm 4,53)\%$, жирової – $(17,63 \pm 4,54)\%$.

2. Аналіз структурних змін в ПЖ на фоні її фіброзної трансформації показав, що компресія нервових стовбурів при II ступені фіброзу обумовлена ознаками периневральної інфільтрації, яка проявлялась очаговими скопленнями нейтрофілів лейкоцитів (активне запалення). При III ступені фіброзу компресія нервових стовбурів частіше обумовлена периневральною інфільтрацією, представленною лімфоцитами і плазмоцитами, що характерно для неактивного запалення, а при IV ступені – компресія нервових стовбурів обумовлена розростаючою зв'язуючою тканиною.

3. При IV ступені фіброзу ПЖ зміни ацинарної тканини в 66,7% випадків пов'язані з розвитком жирової дистрофії, навіть до її повної жирової трансформації (7,6% випадків), при цьому в 18,7% загальна площа жирової тканини перевищує площу фіброзної. Доведено наявність зворотної зв'язку між розвитком жирової дистрофії і площею ацинарної тканини ($r = -0,48$; $p = 0,002$), а також між розвитком жирової дистрофії і запаленням ($r = -0,44$; $p = 0,01$).

4. Фіброзна трансформація ПЖ при ХП супроводжується інтенсифікацією свободнорадикального окислення ліпідів (збільшення концентрації МДА в 1,7 рази ($p < 0,001$)); ендокринної інтоксикацією (збільшення вмісту МСМ в 1,7 рази ($p < 0,001$)); порушенням зовнішньосекреторної функції органу; переважанням синтезу колагену (збільшення концентрації ОПб/св в 1,4 рази ($p < 0,001$) і ГК в 2,3 рази ($p < 0,001$)) над його розпадом (зниження вмісту ОПс в 1,7 рази ($p < 0,05$)); ознаками холестази (збільшення ЖК в 1,4 рази ($p < 0,05$), Х-ЛП в 1,8 рази ($p < 0,01$) і ГГТП в 3,9 рази ($p > 0,05$)); порушенням вуглеводного обміну (збільшення концентрації ГНв в 1,4 рази ($p < 0,05$)).

Перспективи дальніших досліджень.

Визначення чутливості, специфічності біохімічних показувачів в діагностиці активності запального процесу і ступеня фіброзної трансформації в ПЖ у хворих з ускладненим ХП як критерій термінів виконання і вибору методу хірургічного лікування.

Література

1. Горячковський О. М. Клінічна біохімія: Довідковий посібник / О. М. Горячковський. – Одеса : Астропринт, 1998. – 608 с.
2. Губергриц Н. Б. Рациональна терапія гастроєзофагеального рефлюксу при хронічному панкреатиті / Н. Б. Губергриц, І. В. Василенко, О. М. Агібалов [та ін.] // Вестник клубу панкреатологів. – 2009. – №3. – С. 70-86.
3. Данилов М. В. Хирургія піджелудочної залози: керівництво для лікарів / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. – М. : Медицина, 1995. – 512 с.
4. Камышников В. С. Справочник по клініко-біохімічній лабораторній діагностиці / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2002. – 463 с.

5. Коваленко С. В. Деякі показники стану сполучної тканини хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / С. В. Коваленко // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 4. – С. 54-56.
6. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. – М. : Практическая медицина, 2010. – 485 с.
7. Логинов А. С. Скрининг-метод определения общей липолитической активности крови / А. С. Логинов, К. Ю. Асташенкова // Лаб. дело. – 1986. – № 8. – С. 463-466.
8. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. – М. : Медицина, 2005. – 240 с.
9. Николайчик В. В. Способ определения «средних молекул» / В. В. Николайчик, В. М. Моин, В. В. Кирковский // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13-16.
10. Овсянникова М. М. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС (методичні рекомендації) / М. М. Овсянникова, С. М. Альохіна, О. В. Дробінська. – К., 1999. – 6 с.
11. Оноприев В. И. Отдаленные результаты хирургического лечения различных клинко-морфологических форм хронического осложненного панкреатита / В. И. Оноприев, М. Л. Рогаль, Г. С. Жуков [и др.] // Анналы хирургич. гепатологии. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 142-149.
12. Осадчук М. А. Белковосвязанный оксипролин плазмы крови при остром вирусном гепатите / М. А. Осадчук, В. М. Капустин // Лабораторное дело. – 1987. – № 7. – С. 16-18.
13. Паклина О. В. Морфологические изменения и механизм фиброза при хроническом панкреатите / О. В. Паклина, Г. А. Галил-Оглы, В. В. Цвиркун // Сб. работ КБ№ 119 ФМБА РФ. – 2005. – № 12. – С. 129-134.
14. Резекционные и дренирующие оперативные вмешательства в лечении больных с осложненными формами хронического панкреатита / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий, С. Э. Арутюнов [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2012. – Т. 53, № 2. – С. 7-9.
15. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы мед. химии. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 263-272.
16. Сычева Н. Л. Принципы применения сегментарных резекций поджелудочной железы, основанные на результатах морфологического изучения ее резецированных участков / Сычева Н. Л. // Сб. научн. тр. «Вопросы теоретической и клинической медицины», посв. 85-летию со дня основания Краснодарского Военного госпиталя. – Краснодар, 2006. – С. 152-157.
17. Gold E. W. The quantitative spectrophotometric estimation of total sulfated glycosaminoglycan levels / E. W. Gold // Biochimica et Biophysica Acta. – 1981. – Vol. 673. – P. 408-415.
18. Detlefsen S. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines / S. Detlefsen, B. Spos, B. Feyereabend [et al.] // Mod. Pathol. – 2006. – Vol. 19, № 8. – P. 1019-1026.
19. Morgenroth K. Pancreatitis / K. Morgenroth, W. Kozuschek // Walter de Gruyter. – Berlin-New York, 1991. – 88 p.

УДК 616. 37-002+616-006. 327+572. 7

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНИЙ СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ЕТАПАХ ЇЇ ФІБРОЗНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Шевченко Б. Ф., Бабій А. М., Макарчук В. А., Ошмянська Н. Ю., Петішко О. П.

Резюме. Вивчений морфофункціональний стан підшлункової залози (ПЗ) у 66 хворих з ускладненнями хронічного панкреатиту (ХП), залежно від ступеня фіброзної трансформації тканини ПЗ, встановленої морфологічно при дослідженні біоптатів органу, отриманих при хірургічному втручанні. Встановлено, що при I ступеню фіброзу в ПЗ фіброзна тканина складала (11,18±4,10)%, екзокринна – (85,23±6,59)%, при II – (29,97±2,95)% і (63,33±4,57)%, при III – (68,36±2,14)% і (25,98±2,08)%, а при IV – (77,69±4,53)% і (2,36±0,64)% відповідно. При III і IV ступеню фіброзної трансформації ПЗ зміни в ацинарній тканині пов'язані з розвитком жирової дистрофії (25,7% і 66,7% випадків відповідно), аж до повного жирового переродження ПЗ (7,6% випадків). Фіброзна трансформація ПЗ при ускладненнях ХП супроводжується: інтенсифікацією вільнорадикального окислення ліпідів (збільшення концентрації малонового діальдегіду в 1,7 рази (p < 0,001); ендогенною інтоксикацією (збільшення концентрації молекул середньої маси в 1,7 рази (p < 0,001)); порушенням зовнішньосекреторної функції органу; переважанням синтезу колагену (збільшення змісту оксипроліну білковозв'язаного в 1,4 рази (p < 0,001) і гіалуронової кислоти в 2,3 рази (p < 0,001)) над його розпадом (зниження змісту оксипроліну вільного в 1,7 рази (p < 0,05)); ознаками холестази (збільшення змісту жовчних кислот в 1,4 рази (p < 0,05), X-ліпопротеїну в 1,8 рази (p < 0,01) і гамма-глутамілтрансспептидаза в 3,9 рази (p > 0,05)); порушенням вуглеводного обміну (збільшення концентрації глікозильованого гемоглобіну в 1,4 рази (p < 0,05)).

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, ступінь фіброзної трансформації, біохімічні маркери, морфологія біоптатів.

УДК 616. 37-002+616-006. 327+572. 7

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПАХ ЕЕ ФИБРОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Шевченко Б. Ф., Бабий А. М., Макарчук В. А., Ошмянская Н. Ю., Петішко О. П.

Резюме. Изучено морфофункциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) у 66 больных с осложнениями хронического панкреатита (ХП), в зависимости от степени фиброзной трансформации ткани ПЖ, установленной морфологически при исследовании биоптатов органа, полученных при хирургическом

вмешательстве. Установлено, что при I степени фиброза в ПЖ фиброзная ткань составляла (11,18±4,10)%, экзокринная – (85,23±6,59)%, при II – (29,97±2,95)% и (63,33±4,57)%, при III – (68,36±2,14)% и (25,98±2,08)%, а при IV – (77,69±4,53)% и (2,36±0,64)% соответственно. При III и IV степени фиброзной трансформации ПЖ изменения в ацинарной ткани связаны с развитием жировой дистрофии (25,7% и 62,6% случаев соответственно), вплоть до полного жирового перерождения ПЖ (6,9% случаев). Фиброзная трансформация ПЖ при осложнениях ХП сопровождается: интенсификацией свободнорадикального окисления липидов (увеличение концентрации малонового диальдегида в 1,7 раз ($p < 0,001$)); эндогенной интоксикацией (увеличение концентрации молекул средней массы в 1,7 раз ($p < 0,001$)); нарушением внешнесекреторной функции органа; преобладанием синтеза коллагена (увеличение содержания оксипролина белковосвязанного в 1,4 раза ($p < 0,001$) и гиалуроновой кислоты в 2,3 раза ($p < 0,001$)) над его распадом (снижение содержания оксипролина свободного в 1,7 раза ($p < 0,05$)); признаками холестаза (увеличение содержания желчных кислот в 1,4 раза ($p < 0,05$), X-липопротеина в 1,8 раз ($p < 0,01$) и гамма-глутамилтранспептидаза в 3,9 раз ($p > 0,05$)); нарушением углеводного обмена (увеличение концентрации гликозилированного гемоглобина в 1,4 раза ($p < 0,05$)).

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, степень фиброзной трансформации, биохимические маркеры, морфология биоптатов.

UDC 616.37-002+616-006.327+572.7

Morfo-Functional Features of Pancreas in Relation to Stage of Fibrous Transformation during Chronic Pancreatitis

Shevchenko B. F., Babiy A. M., Makarchuk V. A., Oshmyanska N. Y., Petishko O. P.

Abstract. Research objective – to study in clinic morfo-functional features of pancreas in relation to stage of fibrous transformation during chronic pancreatitis.

Object and research methods. The analysis of morphological and biochemical indicators depending on extent of fibrous transformation at 66 operated patients with chronic pancreatitis complications formed a basis of this research. Among the surveyed men was 58 (87,8%), and women – 8 (12,2%) which age was from 26 to 70 years, on the average (45,6±1,62) years.

Morpho-functional features of pancreas was studied in 66 patients with complicated chronic pancreatitis (CP), depending on degree of fibrous transformation of pancreas tissue as has been established morphologically during analysis of biopstats which have been obtained during surgery. It has been found that at the I degree of fibrosis in pancreas fibrous tissue occupy (11,18±4,10)%, exocrine – (85,23±6,59)%, at II – (29,97±2,95)% and (63,33±4,57)%, at III – (68,36±2,14)% and (25,98±2,08)%, and at IV – (77,69±4,53)% and (2,36±0,64)% respectively. At III and IV degree of fibrous transformation of pancreas changes in acinary tissue were accompanied by development of fatty dystrophy (25,7% and 66,7% of cases respectively), up to full fatty degeneration of pancreas (7,6% of cases). Fibrous transformation of pancreas in cases of complicated CP was biochemically accompanied by: intensification of free radical oxidation of lipids (increase in malone dialdehyd concentration by 1,7 times ($p < 0,001$)); endogenous intoxication (increase in concentration of average weight molecules by 1,7 times ($p < 0,001$)); disorders of exocrine function of pancreas; prevalence of synthesis of collagen (increase in the contents protein-connected oxyproline by 1,4 times ($p < 0,001$) and hyaluronic acid by 2,3 times ($p < 0,001$)) over its disintegration (decrease in the contents of free oxyproline by 1,7 times ($p < 0,05$)); signs of cholestasis (increase in the content of bile acids by 1,4 times ($p < 0,05$), X-lipoprotein by 1,8 times ($p < 0,01$) and gamma glutamyl transpeptidase by 3,9 times ($p > 0,05$)); disorder of a carbohydrate exchange (increase in concentration of glycosylated hemoglobin by 1,4 times ($p < 0,05$)).

The analysis of structural changes in pancreas under the conditions of fibrous transformation showed that the compression of nervous trunks at II degree of fibrosis is caused by signs of a perineural infiltration which consists of focal congestions of the neutrophilic granulocytes (an active inflammation).

At the III degree of fibrosis the compression of nervous trunks is more often caused by the perineural infiltration presented by lymphocytes and plasmocytes that is more indicative for an inactive inflammation, and at the IV degree – the compression of nervous trunks is caused by expanding connective tissue.

After obtained data had subjected to statistic analysis, direct link ($r = 0,591$; $p = 0,001$) has been found between the diffuse and perineural infiltration. The correlation analysis also confirmed existence of strong link between fibrosis degree according to M. Stolte and the relative area of acinar tissue ($r = -0,83$; $p < 0,05$), along with the direct link between degree of fibrosis and relative area of connective tissue ($r = 0,71$; $p < 0,05$). Reverse correlation was also detected between development of fatty dystrophy and relative area of acinar tissue ($r = -0,48$; $p = 0,002$), and also between development of fatty dystrophy and inflammation ($r = -0,44$; $p = 0,01$).

Key words: chronic pancreatitis, pancreas, degree of fibrous transformation, biochemical markers, biopsy morphology.

Рецензент – проф. Костиленко Ю. П.

Стаття надійшла 15. 07. 2014 р.